

厚生労働科学研究費補助金

第3次対がん総合戦略研究事業

ウイルスを標的とする発がん予防の研究

平成16年度～18年度 総合研究報告書

主任研究者 神田 忠仁

平成19(2007)年4月

## 目次

I. 総合研究報告	
ウイルスを標的とする発がん予防の研究	----- 1
神田 忠仁	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 7

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）  
総合研究報告書

ウイルスを標的とする発がん予防の研究

主任研究者：神田 忠仁

国立感染症研究所・病原体ゲノム解析研究センター・センター長

子宮頸がんは HPV の、肝臓がんは HCV の持続感染が原因である。そこで HPV、HCV の感染予防ないし持続感染阻止によって発がんを防止する方法を研究した。

HPV の L2 蛋白質に発癌性 HPV 群に共通の中和エピトープが存在することを確認し、このエピトープを持つワクチン抗原候補を作製した。SH 基に結合する試薬が HPV 偽ウイルスの感染性を阻害することがわかった。HPV 後期プロモーターの転写活性が未分化細胞で抑制されている機構を明らかにし、複製阻害剤の探索に使うため HPV の複製をモニターする実験系を作った。

HCV の複製阻害剤を探索し、免疫抑制作用を持たないシクロスポリン誘導体 NIM811 を見出した。NIM811 はインターフェロンとの併用で抗 HCV 効果が増強されることもわかり、抗 HCV 剤として臨床応用が期待される。HCV の新しい受容体候補分子として hFGFR5 を見出した。HCV の NS5A が細胞 FKBP8、Hsp90 と結合することを見出した。この複合体形成は HCV ゲノム複製に不可欠であった。全ての遺伝子型の HCV のコア蛋白質は E6AP 依存性にユビキチン経路で分解されることがわかった。この機構は HCV の増殖量を持続感染に適したレベルに維持する役割を果たしている可能性が示唆された。HCV の NS3-4A プロテアーゼは Cardif 分子を切断して、2 本鎖 RNA の細胞内刺激による IFN- $\beta$  産生を抑制するが、TRIF 分子は切断できないので、細胞外刺激による IFN- $\beta$  産生は抑制できないことがわかった。C 型慢性肝炎患者では、DC のウイルス感知系の機能が低下していた。HCV 感染に対する免疫系の活性化が効果的に進まない原因であると考えられた。C 型急性肝炎の解析から、CTL 応答の強さは細胞障害の強さには関連するが、ウイルス排除とは必ずしも相関せず、ウイルス排除には自然免疫と獲得免疫の両者の協調が必要であることがわかった。

発がんと密接な関係のある HBV、HCV、ヒトリンパ球向性ウイルス（HIV、HTLV-1）は血液を介して感染するので、日赤の輸血感染データを基に感染の動向を調査した。

分担研究者

神田 忠仁	国立感染症研究所・センター長
川名 敬	東京大学医学部・助手
松浦 善治	大阪大学微生物病研究所・教授
鈴木 哲朗	国立感染症研究所・室長
下遠野邦忠	京都大学ウイルス研究所・教授
加藤 宣之	岡山大学医学部・教授
林 紀夫	大阪大学大学院・教授
井廻 道夫	昭和大学医学部・教授
内田 茂治	東京西赤十字血液センター・ 課長

A. 研究目的

子宮頸がんの原因は 15 種類の高リスクヒトパピローマウイルス（HPV）の感染である。欧米で開発されたワクチンは、16、18 型の感染予防効果しかないので、全ての高リスク型に有効な感染予防ワクチンの開発を目的とした。また、性器粘膜の基底細胞に潜伏・持続感染し、宿主細胞の分化に伴って増殖する HPV 生活環を支える分子機構を明らかにすることを目指した。（神田、川名）

C 型肝炎ウイルス（HCV）は肝炎および肝がん発症の危険因子のひとつであり、我が国においてはこれらの疾患のほぼ 80% と関連している。HCV は肝細胞での増殖・再感染を繰

り返すので、ウイルスの肝細胞への吸着・侵入からゲノムの複製、ウイルス粒子の形成に至るすべての素過程を詳しく調べ、これらの過程を阻害してウイルスの増殖を抑制する方法を探ることを目的とした。また、C型慢性肝炎患者の抗HCV免疫応答を詳しく調べ、IFNとリバビリンの併用療法の効果を向上させる糸口を得ることを目指した。(下遠野、松浦、鈴木、加藤、林、井廻)

輸血により伝播するHBV、HCV、ヒトリンパ球向性ウイルス(HIV、HTLV-1)の感染は発がんとの密接な関係がある。新規感染者のウイルス遺伝子を解析して、感染者の背景を明らかにし、輸血によるウイルス感染の実状把握を目的とした。(内田)

## B. 研究方法

1) HPVは培養細胞で増殖しないため、感染性偽ウイルスを利用して抗体の中和活性を測定する。HPV16、18、31、52、58型の感染性偽ウイルスの作製方法を全面的に改良し、中和抗体の交差性を定量的に測定した。HPV16型L2蛋白質のうちキャプシド表面に出ている領域のアミノ酸配列を持つ合成ペプチドをウサギに免疫して得た抗血清の感染中和能を調べた。同定した型共通中和エピトープをHPV16型L1蛋白質に挿入したキメラキャプシドを作り、抗原性を調べた。HPVのキャプシド蛋白質の多数のシステイン残基に注目し、SH試薬との反応がHPV感染性に与える影響を調べた。また、HPV16型後期プロモーター領域に塩基置換変異を導入し、転写活性の調節に関わるシス因子を探した。L1mRNAの安定性の制御機構を調べた。HPV16型の複製開始点を持つoriプラスミドを293細胞で複製させる実験系を作り、HPV複製に関わる細胞因子の探索に応用した。(神田)

2) HPV感染細胞に対するT細胞応答を直接解析するために、子宮頸部前癌病変からのリンパ球の分離・培養系を作った。(川名)

3) HCVの全長、部分ゲノムが効率よく自律複製する細胞を樹立し、ウイルスゲノム複製をルシフェラーゼ活性によってモニターできる実験系を作成した。この実験系で、ゲノム複製阻害剤を探索した。HCV-1bを基にしたレプリコン細胞4種類とHCV-2aを基にしたレ

プリコン細胞2種類を使って、サイクロスポリンA(CsA)とその誘導体NIM811の抗HCV効果を調べた。また、HCVゲノム複製時に変異が入りにくい領域を探し、そこを標的にするsiRNAによる複製阻害を検討した。できるだけHCV複製の自然環境に近い細胞として、ヒト肝臓細胞をHPVE6/E7不死化し、株化を試みた。(下遠野)

4) HCVのエンベロープ蛋白質を発現するCHO細胞と293T細胞でエンベロープ欠損水疱性口内炎ウイルス(VSV)を増殖させ、シュードタイプウイルス(HCVpv)を作製した。HCVpvを用いて、HCVの感染初期過程を解析した。また、酵母two-hybrid法を用い、ヒト脳及びヒト肝臓のcDNAライブラリーを対象に、HCVのCon1株(genotype1b)のNS5Aと結合する蛋白質を探索し、FKBP8を見出した。HCVレプリコン細胞やJFH1株を用いたHCV細胞培養系でのFKBP8ノックダウンと定量的RT-PCRによって、FKBP8のHCV複製への影響を解析した。また、FKBP8の変異体を作製し、NS5AおよびHsp90との相互作用を検討した。(松浦)

5) Myc-tag-TEVprotease切断部位-FLAGtagをN末端に付加したHCVコア蛋白質を293T細胞で発現させ、抗Myc抗体による免疫沈降、TEVプロテアーゼによる切断、抗Flag抗体による免疫沈降によってコア蛋白質に特異的に結合する細胞蛋白質を探索した。HCVJFH1株またはH77株のゲノムcDNAをヒト肝細胞癌株Huh7で一過性に発現させる方法で、HCVの増殖を試みた。FLAG-tagを付加した遺伝子型1a、1b、2a、2b、3aのコア蛋白質とE6APを細胞で発現させ、コア蛋白質のsteady-state-levelをウエスタンブロット法で解析した。各コア蛋白質とHA付加ユビキチンを共発現させ、コア蛋白質のユビキチン化を免疫沈降とウエスタンブロット法で解析した。(鈴木)

6) IFN抵抗性HCVレプリコン細胞におけるIFNシグナル伝達系遺伝子の発現状態を調べた。ヒト不死化肝PH5CH8細胞でNS3-4Aを発現させるとIFN-β産生が抑制されたので、この細胞でのIFN-β遺伝子プロモーターの転写活性を調べた。polyI:Cを培養液に添加(細胞外刺激)又はトランスフェクション(細胞

内刺激) し、NS3-4A 存在下での IFN- $\beta$  遺伝子プロモーターの活性を調べた。細胞内で発現させた Myc-TRIF および Myc-Cardif 分子を発現させ、NS3-4A による切断を抗 Myc 抗体を用いたウェスタンブロット法で解析した。(加藤)

7) 樹状細胞 (DC) にはウイルス感知系である Toll 様受容体 (TLR)、RIG-I、MDA-5 が発現しており、I 型 IFN や炎症性サイトカインなどを介して先天免疫、獲得免疫の効率的な活性化に関与しているため、C 型慢性肝炎患者の DC サブセットにおける TLR/RIG-I/MDA-5 の発現と機能を調べた。末梢血単核球より誘導した DC における TLR の発現をリアルタイム PCR 法によって検討した。また各 TLR に特異的なアゴニストを用いて DC を刺激し、TLR の発現変化、DC の成熟度、DC のサイトカイン産生を検討した。TLR アゴニスト刺激 DC の T 細胞増殖刺激能、Th1 誘導能を検討した。(林)

8) HCV 蛋白質のアミノ酸配列に相当する 15 アミノ酸あるいは 20 アミノ酸のペプチド (10 アミノ酸ずつ重複して全領域に該当) 401 種類を 20 個ずつ混合し、C 型急性肝炎患者あるいは C 型急性肝炎治癒後の患者、C 型急性肝炎慢性化後 1 年経過した患者の末梢血単核球の CD8 陽性細胞を刺激したのち、IFN- $\gamma$  産生細胞を算定した。陽性の場合には構成する個々のペプチドで刺激して、エピトープを決定した。同定した細胞障害性 T 細胞 (CTL) が認識する HCV 抗原ペプチド (NS4: アミノ酸 1758-1777、NS5B: アミノ酸 2551-2570、NS5B: アミノ酸 2801-2820 アミノ酸) の解析を進めた。(井廻)

9) 東京都、茨城県、栃木県、神奈川県、福岡県の 5ヶ所の日赤血液センターで、初回献血者を対象に HBs 抗原、HBc 抗体、HCV 抗体および HTLV-I 抗体の陽性率を調査した。(内田)

#### 倫理面への配慮

動物実験は「動物の保護及び管理に関する法律」、「実験動物の飼育及び保管に関する基準」、「国立感染症研究所動物実験に関する基本方針」、「大学等における実験動物について」等を踏まえ、動物実験が適切に行われるよう配慮した。

患者試料を使う場合は、提供者、その家族、および同様の肝疾患患者の人権、尊厳、利益が保護されるよう十分に配慮する。厚生労働省より示された「ヒトゲノム解析研究に関する共通指針」に則り各研究実施機関の医学研究倫理審査委員会に申請し、インフォームドコンセントに係る手続きを実施し、また提供試料、個人情報厳格に管理、保存した。

#### C. 研究結果

1) HPV16 型 L2 蛋白質のキャプシド表面領域のうちアミノ酸 28 から 42、61 から 75、64 から 81、96 から 115、107 から 122、131 から 144 に結合する抗体は感染阻害能があった。この領域の型共通エピトープを持つキメラキャプシドで誘導したウサギ抗血清は、HPV16、18、31、52、58 型を中和した。

SH 試薬との反応によって、HPV 偽ウイルスの感染性が消失した。

HPV16 型後期プロモーター領域の 2 カ所に CCAAT displacement protein が結合することで、転写活性が抑制されていることが分かった。HPV16 型 L1 遺伝子の 5' 側 500 塩基の領域は、未分化細胞においては mRNA の成熟過程で RNA の分解を促進する機能を持つことが分かった。HPV ori プラスミドの複製を hSkn-1a が促進し、Oct-1、Tst-1、C/EBP  $\beta$  は抑制した。CDP は顕著な効果を示さなかった。(神田)

2) 子宮頸部からリンパ球を分離し培養することができた。陽性コントロールに対する子宮頸部リンパ球の T 細胞応答を ELISPOT 法によって確認した。(川名)

3) HuH7 細胞に部分ゲノムおよび全ゲノムからなる HCV レプリコン RNA を導入し、HCV ゲノムが効率よく自立複製する細胞を得た。この細胞で HCV 複製阻害剤を探索し、シグナル系 (TGF  $\beta$ 、ERK 経路) に作用する薬剤も抗 HCV 作用を示すことが分かった。

HCV ゲノム複製を制御する低分子化合物を探索し、インターフェロン、TGF ベータ、IL1 ベータ、シクロスポリン A (CsA) が強い抗 HCV 作用を示すことがわかった。NS5B と RNA の結合をシクロフィリン B が促進するが、CsA はこの促進を抑制することによって、抗 HCV 作用を持つことが分かった。シクロスポリン誘

導体の一つ、NIM811 は免疫抑制作用を持たないが強く HCV 複製を抑制することを見いだした。CsA の濃度が 1 $\mu$ g/ml で HCV-1 のゲノム複製は約 1/10 に、HCV-2a のゲノム複製は 1/3 に低下した。CsA と IFN の共存により、相加的ないし相乗的に抗 HCV 効果を示した。NIM811 と IFN で HCV レプリコン細胞を処理すると、CsA に比べ低用量で複製を阻害した。

ヒト肝細胞を HPVE6/E7 で不死化した細胞株には、HCV レプリコン(JFH1)は感染性を示した。慢性 C 型肝炎患者由来の血清を用いた HCV 感染実験においても、HCV の感染増殖が見られ、IFN や CsA による複製抑制を評価できた。(下遠野)

4) HCV の受容体とされている hCD81 を発現していない HepG2 細胞に HCVpv が感染したので、未知の受容体分子の存在が示唆された。HCVpv の感染が可溶化型のヒト繊維芽細胞成長因子受容体 5 (hFGFR5) によって特異的に阻害されること、hFGFR5 を恒常的に発現する CHO 細胞株は HCVpv の感染を許容できるようになり、siRNA によって hFGFR5 を HepG2 細胞からノックダウンさせると感受性の低下が観察されたことから、hFGFR5 が HCVpv の新規受容体であることが示唆された。

HCV のエンベロープ蛋白質を発現させた CHO 細胞と 293T 細胞を用いて、それぞれ HCVpv/CHO と HCVpv/293T を作製した。HCVpv/CHO は hFGFR5 依存的に HepG2 細胞に高い感染性を示し、HCVpv/293T は hCD81 依存的に Huh7 細胞に高い感染性を示した。また、慢性 C 型肝炎患者血清中には HCVpv/293T に対する高い中和抗体が高率に検出されたのに対し、HCVpv/CHO に対する中和抗体価は低かった。患者血清中に存在する天然の HCV 粒子も、HCVpv と同様に HepG2 細胞と Huh7 細胞に結合した。HCV 粒子の HepG2 細胞への結合は可溶型 hFGFR5 や抗 hFGFR5 抗体で、また、Huh7 細胞への結合は抗 hCD81 抗体によって阻害された。

HCV レプリコン細胞や HCV 感染細胞から FKBP8 をノックダウンすると、HCV RNA 複製が抑制された。FKBP8 は Hsp90 と複合体を形成し、そこに NS5A 蛋白質が結合した。Hsp90 の ATPase 阻害剤であるゲルダナマイシンは濃度依存的に HCV の複製を阻害した。(松浦)

5) 7 種類の新規 HCV コア蛋白質結合因子を見出した。このうち約 100kDa 蛋白質は E3 ユビキチンリガーゼの一種 E6-associated protein (E6AP) であり、コア蛋白質は E6AP によってユビキチン化され、分解されることがわかった。全ての遺伝子型の HCV コア蛋白質でアミノ酸配列が保存されているアミノ酸 58-66 領域と E6AP が結合することがわかった。HCV 増殖細胞系で E6AP を高発現させると、ウイルス産生が低下し、E6AP をノックダウンするとウイルス産生は増加した

pHHJFH1 を Huh7 細胞へトランスフェクション後 3-5 日目の培養上清を回収し限外濾過にて約 30 倍に濃縮した後、Huh7.5.1 細胞へ添加した。4 日間の培養後、コア蛋白質の免疫染色を行ったところ、10%程度の細胞でフォーカス状の染色像が観察され、pHHJFH1 導入細胞から感染性 HCV が産生されることが示された。(鈴木)。

6) ヒト不死化肝 PH5CH8 細胞で、NS3-4A の発現によって IFN- $\beta$  産生が抑制される機構を調べた。poly I:C を直接細胞内に導入すると、IFN- $\beta$  遺伝子プロモーターの活性化は NS3-4A のセリンプロテアーゼ活性に依存して抑制された。しかし、poly I:C を細胞の外部から添加して刺激した場合は IFN- $\beta$  遺伝子プロモーターの活性化は NS3-4A により抑制されなかった。HCV の NS3-4A プロテアーゼは Cardif 分子を切断して、2 本鎖 RNA の細胞内刺激による INF- $\beta$  産生を抑制するが、TRIF 分子は切断できないので、細胞外刺激による INF- $\beta$  産生は抑制できないことがわかった。(加藤)

7) C 型慢性肝炎患者のミエロイド DC (MDC) では、非感染者と比較して TLR2、TLR4、RIG-I の発現は増加しているが、TLR3、MDA-5 の発現には差を認めなかった。また、各 TLR や RIG-I に対するアゴニストによる IFN- $\alpha$  や TNF- $\beta$  などの産生は、非感染者に比べ低下しており、DC においても HCV 感染による TLR/RIG-I シグナル抑制機構が存在することが明らかになった。(林)

8) NS4 のアミノ酸 1760-1768、NS5B のアミノ酸 2556-2564、NS5B のアミノ酸 2803-2811 領域が CTL の認識する最小最適エピートープであることがわかった。C 型急性肝炎患者を解析

し、NS4 のアミノ酸 1958-1977 に CTL が認識するエピトープが存在することを見いだした。

HCV 特異的 CTL の経過を観察できた C 型急性肝炎 2 例の内の 1 例は急性肝炎発症時に HCV 抗体が陰性であるにもかかわらず HCV に対する CTL 応答が認められ、血清中に HCVRNA が微量検出され C 型急性肝炎と確定した。この患者ではその後も HCV 抗体値の上昇は認められず、HCV 排除における CTL 応答の重要性が確認された。別の一例では、肝炎早期には末梢血中に多数の HCV 特異的 CTL が認められるものの、肝炎の改善、HCV 量の減少と共に減少した。(井廻)

9) 日本赤十字社で進めている遡及調査により、低濃度 HBV キャリア献血者からの感染が確認された例があった。献血者は多数回の献血をしており、個別の NAT(核酸増幅検査)でも陰性の場合と陽性の場合があった。少なくとも 3 例は患者と献血者の HBV 遺伝子配列が一致しており、2 例の疑わしい例も確認された。

全国の初回献血者における HTLV-I 抗体陽性率の調査から、九州を中心とした西日本で HTLV-I 陽性率が高いことが再確認された。平成 7、12、17 年にかけて、福岡では明らかな陽性率の低下が認められたが、関東地方、特に栃木と東京では若年層における陽性率の低下傾向が全く認められなかった。平成 18 年度には核酸増幅検査導入後はじめての C 型肝炎ウイルス感染が 1 例確認された。(内田)

#### D. 考察

1) L2 蛋白質のキャプシド表面領域のアミノ酸配列は高リスク HPV 群で大部分共通であり、感染に重要な共通の機能を担っている。この領域に抗体が結合すると感染が阻害されることから、アミノ酸配列の相同性の高さを利用して、型共通ワクチン抗原の開発が可能である。HPV のキャプシドは 360 分子の L1 蛋白質からなる正二十面体の骨格構造 (L1-キャプシド) をもつ。従って、キメラキャプシドは、360 個の型共通 L2 中和エピトープを持つことになり、高い抗原性が期待できる。キメラキャプシドを臨床試験に使う型共通ワクチン

抗原とする予定である。

SH 試薬が HPV 感染阻害剤基となる可能性がある。

今後、HPV16 型後期プロモーターの調節機構がさらに明らかになれば、その機構に介入する低分子の探索が可能になる。また、HPVori プラスミドの複製系によって、HPV ゲノム複製阻害剤の探索が可能になった。(神田)

2) 子宮頸部での HPV に対する局所免疫応答を解析すれば、HPV 感染の治癒における免疫系の役割が明らかになる、HPV ワクチンの有効性評価にも役立つ。(川名)

3) CsA と NIM811 の抗 HCV 作用の強さは、HCV の遺伝子型によって異なる。HCV の NS5B に対するサイクロフィリン B の働きが遺伝子型により異なる可能性が示唆された。NIM811 を抗 HCV 剤として用いる臨床試験を米国で行う。

ヒト肝臓細胞を不死化して樹立した細胞は慢性 C 型肝炎患者の血清由来の HCV にも感受性を示した。今後の抗ウイルス剤の探索に有用である。(下遠野)

4) hFGFR5 は HCV の新しい受容体候補分子である。C 型肝炎患者の体内には hCD81-tropic と hFGFR5-tropic な HCV が産生されている可能性が示唆された。hCD81-tropic な HCV は大量に産生されて、hCD81 との相互作用を介して、主に免疫機構の攪乱やクリオグロブリン血症などの肝外病変の発症に関与し、hFGFR5-tropic な HCV は少量産生され、抗体に中和されずに持続感染に関与しているのかも知れない。

FKBP8 は、Hsp90 を HCV の複製複合体にリクルートするコシャペロンとして機能しているものと思われる。NS5A と FKBP8、あるいは FKBP8 と Hsp90 との結合阻害は、慢性 C 型肝炎の新たな創薬ターゲットになりうる。特に、免疫抑制活性を欠損し、FKBP8 に結合可能な FK506 誘導体は、HCV の複製阻害剤となる可能性がある。(松浦)

5) E6AP による HCV コア蛋白質分解機構は HCV の過剰増殖を抑制して、持続感染の維持に寄与している可能性がある。(鈴木)

6) NS3-4A だけでは自然免疫系を完全に抑制できないことがわかった。(加藤)

7) C 型慢性肝炎患者 DC と非感染者 DC の機能

の比較から、C型慢性肝炎患者 DC では TLR2 経路が選択的に障害されている可能性が示された。DC のウイルス感知系の機能低下が原因で、HCV 感染に対する免疫系の活性化が効果的に進まないと考えられる。(林)

8) C型肝炎患者末梢血からの CTL 株の樹立により 3 種類、HLA-A\*2402 結合モチーフを持つ HCV ペプチドを用いた ELISpot アッセイにより 11 種類、全 HCV オーバーラッピングペプチドを用いた ELISpot アッセイにより 8 種類の CTL エピトープを同定した。CTL エピトープの同定は急性肝炎患者あるいは感染早期の慢性肝炎患者で容易であることを明らかにした。C 型急性肝炎の解析から、CTL 応答の強さは細胞障害の強さには関連するが、ウイルス排除とは必ずしも相関せず、ウイルス排除には自然免疫と獲得免疫の両者の協調が必要であることがわかった。(井廻)

9) 16 歳初回献血者の HBs 抗原陽性率は、平成 7 年より直線的に低下して平成 15 年には 0 となった。平成 16 年は逆に陽性率が増加しているが、これらは母子感染によるものではなく、一過性感染の HBs 抗原陽性時に献血したものと考えられた。

人工乳で育児をする割合が増えているとはいえ、妊婦に母子感染の危険性を周知し、希望者には出産前に抗体検査を行うべきと考える。平成 18 年確認された 1 例の HB キャリアは母子感染防止対策を施したにもかかわらずキャリア化した例であった。(内田)

#### E. 結論

1) HPV16 型 L2 蛋白質表面領域には複数の交差性中和エピトープがあり、ワクチン抗原へ応用できる。HPV16 型 L2 蛋白質の型共通中和エピトープを HPV16 型 L1 蛋白質に挿入して作製したキメラキャプシドは、型共通感染予防ワクチン抗原の候補である。SH 基に結合する試薬は、HPV の感染性を失わせることが示され、感染阻害薬としての発展が期待される。(神田、川名)

2) サイクロスポリン誘導体 NIM811 は、IFN との併用で強い抗 HCV 複製阻害効果を示し、免疫抑制作用のないことから優れた抗 HCV 剤となることが期待される。(下遠野)

3) HCV のゲノム複製、キャプシド形成の詳細

な分子機構、免疫抑制機構がわかれば、抗ウイルス剤による介入の標的となる。HCV が増殖する細胞系は、抗 HCV 作用を持つ薬剤のスクリーニングに役立つ。これまでに HCV の新しい受容体候補分子として hFGFR5 を、HCV 複製に必要な細胞蛋白質として FKBP8 を、HCV コア蛋白質の量を調節する因子として E6AP を見出した。(松浦、鈴木、下遠野、加藤、林、井廻)

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

別紙に記載

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

「粘膜指向性ヒトパピローマウイルス群の感染予防ワクチン抗原」出願中  
識別番号 11000010 (神田)



## 研究成果の刊行に関する一覧表

### 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
広石 和正 井廻 道夫	HCV持続感染の免疫学的背景	戸田剛太郎 税所宏光 寺野 彰 幕内雅敏	Annual Review 消化器 2005	中外医学社	東京	2005	29-35
Suzuki T, Suzuki R.	Maturation and assembly of hepatitis C virus core protein	Kalitzky M, Borowski P.	Molecular Biology of the Flavivirus	Horizon bioscience	UK	2006	295 -312

### 雑誌

著者氏名	論文タイトル名	発表誌名	刊名	ページ	出版年
Enomoto, Y., Enomoto, K., Kitamura, T., and Kanda, T.	The keratinocyte-specific POU transcription factor hSkn-1a represses the growth of cervical cancer cell Lines.	Oncogene	23	5014-5022	2004
Okamoto K., Moriishi K., Miyamura T., and Matsuura Y.	Intramembrane proteolysis and ER retention of HCV core protein.	J.Virol.	78	6370-6380	2004
Kaimori A., Kanto T., Limn C-K., Komoda Y., Oki C., Inoue M., Miyatake H., Itose I., Sakakibara M., Yakushiji T., Takehara T., Matsuura Y., and Hayashi N.	Pseudotype hepatitis C virus enters immature myeloid dendritic cells through the interaction with lectin.	Virology	324	74-83	2004
Migliaccio C.T., Follis K.E., Matsuura Y., and Nunberg J.H.	Evidence for a polytopic form of the E1 envelope glycoprotein of hepatitis C virus.	Virus Res.	105	47-57	2004
Ruggieri,A., Murdolo,M., Harada,T., Miyamura,T., and Rapicetta,M	Cell cycle perturbation in a human hepatoblastoma cell line constitutively expressing hepatitis C virus core protein.	Arch.Virol.	149	61-74	2004
Suzuki,T., Suzuki,R., Li,J., Hijikata,M., Matsuda,M., Li,T-C., Matsuura,Y., Mishiro,M., and Miyamura,T.:	Identification of basal promoter and enhancer elements in an untranslated region of the TT virus genome.	J.Virol.	78	10820-10824	2004

著者氏名	論文タイトル名	発表誌名	刊名	ページ	出版年
Zhang, J., Yamada, O., Sakamoto, T., Yoshida, H., Iwai, T., Matsushita, Y., Shimamura, H., Araki, H., and Shimotohno, K.	Down-regulation of viral replication by adenoviral-mediated expression of siRNA against cellular cofactors for hepatitis C virus.	Virology	320	135-143	2004
Shimakami, T., Hijikata, M., Luo, H., Ma, Y.Y., Kaneko, S., Shimotohno, K. and Murakami, S.	Effect of interaction between hepatitis C virus NS5A and NS5B on hepatitis C virus replication.	J.Virol.	78	2738-2748	2004
Lin, J-Y., Ohshima, T. and Shimotohno, K.	Association of Ubc9, an E2 ligase for SUMO conjugation, with p53 is regulated by phosphorylation of p53.	FEBS Lett.	573	15-18	2004
Namba, K., Naka, K., Dansako, H., Nozaki, A., Ikeda, M., Shiratori, Y., Shimotohno, K., and Kato, N.:	Establishment of hepatitis C virus replicon cell lines possessing interferon-resistant phenotype.	Biochem. Biophys. Res. Commun	323	299-309	2004
Naganuma, A., Dansako, H., Nakamura, T., Nozaki, A., and Kato, N.	Promotion of microsatellite instability by hepatitis C virus core protein in human non-neoplastic hepatocyte cells.	Cancer Res.	64	1307-1314	2004
Kanto, T., Inoue, M., Miyatake, H., Sato, A., Sakakibara, M., Yakushijin, T., Oki, C., Itose, I., Hiramatsu, N., Takehara, T., Kasahara, A. and Hayashi, N.	Reduced numbers and impaired ability of myeloid and plasmacytoid dendritic cells to polarize T helper cells in chronic hepatitis C virus infection.	J Infect Dis	190	1919-1926	2004
Hyodo, N., Nakamura, I., and Imawari, M.	Hepatitis B core antigen stimulates interleukin-10 secretion by both T cells and monocytes from peripheral blood of patients with chronic hepatitis B virus infection.	Clin. Exp. Immunol.	135	462-466	2004
Hakamada, T., Funatsuki, K., Morita, H., Ugajin, T., Nakamura, I., Ishiko, H., Matsuzaki, Y., Tanaka, N. and Imawari, M.	Identification of novel hepatitis C virus-specific cytotoxic T lymphocyte epitopes by ELISpot assay using peptides with human leukocyte antigen-A*2402-binding motifs.	J. Gen. Virol	85	1521-1531	2004
Ishii, Y., Ozaki, S., Tanaka, K., and Kanda, T.	Human papillomavirus 16 minor capsid protein L2 helps capsomeres assemble independently of intercapsomeric disulfide bonding.	Virus Genes	31	321-328	2005

著者氏名	論文タイトル名	発表誌名	刊名	ページ	出版年
Hamamoto I, Nishimura Y, Okamoto T, Aizaki H, Liu M, Mori Y, Abe T, Suzuki T, Lai MM, Miyamura T, Moriishi K, and Matsuura Y.	Human VAP-B Is Involved in Hepatitis C Virus Replication through Interaction with NS5A and NS5B.	J. Virol.	79	13473	2005
Li TC, Takeda N, Miyamura T, Matsuura Y, Wang JC, Engvall H, Hammar L, Xing L, and Cheng RH.	Essential elements of the capsid protein for self-assembly into empty virus-like particles of hepatitis E virus.	J. Virol.	79	12999-13006	2005
Abe T, Hemmi H, Moriishi K, Tamura S, Takaku H, Akira S, and Matsuura Y.	Involvement of the toll-like receptor 9 signaling pathway in the induction of innate immunity by baculovirus.	J. Virol.	79	2847-2858	2005
Kitagawa Y, Tani H, Limn CK, Matsunaga TM, Moriishi K, and Matsuura Y..	Ligand-directed gene targeting to mammalian cells by pseudotype baculoviruses.	J. Virol.	79	3639-3652	2005
Mori Y, Okabayashi T, Yamashita T, Zhao Z, Wakita T, Yasui K, Hasebe F, Tadano M, Konishi E, Moriishi K, and Matsuura Y.	Nuclear localization of Japanese encephalitis virus core protein enhances viral replication.	J. Virol.	79	3448-3458	2005
Suzuki R, Sakamoto S, Tsutsumi T, Rikimaru A, Tanaka K, Shimoike T, Moriishi K, Iwasaki T, Mizumoto K, Matsuura Y, Miyamura T, and Suzuki T.	Molecular determinants for subcellular localization of hepatitis C virus core protein.	J. Virol.	79	1271-1281	2005
Nilsson,J., Miyazaki,N., Xing,L., Wu,B., Hammer,L., Li,T-C., Takeda,N., Miyamura,T., and Cheng,R.H.	Structure and assembly of a T=1 virus-like particle in BK polyomavirus.	J. Virol.	79	5337-5345	2005
Ishikawa, T., Fukushima, Y., Shiobara, Y., Kishimoto, T., Tanno, S., Shoji, I., Suzuki,T., Matsui, T., Shimada, Y., Ohyama, T., Nagai, R., and Miyamura, T.	Outbreak of hepatitis C virus infection in an outpatient clinic.	J.Gastroenterol. Hepatol.	20	1087-1093	2005
Suzuki,T., Omata,K., Satoh,T., Miyasaka,T., Arai,C., Maeda,M., Matsuno,T., and Miyamura,T.	Quantitative detection of hepatitis C virus (HCV) RNA in saliva and gingival crevicular fluid of HCV-infected patients.	J.Clin.Microbiol.	43	4413-4417	2005

著者氏名	論文タイトル名	発表誌名	刊名	ページ	出版年
Miyoshi H, Fujie H, Shintani Y, Tsutsumi T, Shinzawa S, Makuuchi M, Kokudo N, Matsuura Y, Suzuki T, Miyamura T, Moriya K, and Koike K.	Hepatitis C virus core protein exerts an inhibitory effect on suppressor of cytokine signaling (SOCS)-1 gene expression.	J. Hepatol.	43	757-763	2005
Matsuo E, Tani H, Lim CK, Komoda Y, Okamoto T, Miyamoto H, Moriishi K, Yagi S, Pate, AH, Miyamura T, Matsuura Y.	Characterization of HCV-like particles produced in a human hepatoma cell line by a recombinant baculovirus.	Biochem. Biophys. Res. Commun	340	200-208	2005
Zhang J, Yamada O, Sakamoto T, Yoshida H, Araki H, Shimotohno K.	Exploiting cis-Acting Replication Elements To Direct Hepatitis C Virus-Dependent Transgene Expression.	J. Virol.	79	5923-5932	2005
Takahashi H, Yamaji M, Hosaka M, Kishine H, Hijikata M, Shimotohno K.	Analysis of the 5' end structure of HCV subgenomic RNA replicated in a Huh7 cell line.	Intervirology	48	104-111	2005
Obata Y, Yamamoto K, Miyazaki M, Shimotohno K, Kohno S, Matsuyama T.	Role of cyclophilin B in activation of interferon regulatory factor-3.	J. Biol. Chem.	280	18355-18360	2005
Kato N, Nakamura T, Dansako H, Namba K, Abe K, Nozaki A, Naka K, Ikeda M, Shimotohno K.	Genetic variation and dynamics of hepatitis C virus replicons in long-term cell culture.	J. Gen. Virol.	86	645-656	2005
Koyanagi M, Hijikata M, Watashi K, Masui O, Shimotohno K.	Centrosomal P4.1-associated protein is a new member of transcriptional coactivators for nuclear factor-kappaB.	J. Biol. Chem.	280	12430-12437	2005
Murata T, Ohshima T, Yamaji M, Hosaka M, Miyanari Y, Hijikata M, Shimotohno K.	Suppression of hepatitis C virus replicon by TGF-beta.	Virology	331	407-417	2005
Naka K, Takemoto K, Abe K, Dansako H, Ikeda M, Shimotohno K, Kato N.	Interferon resistance of hepatitis C virus replicon-harboring cells is caused by functional disruption of type I interferon receptors.	J. Gen. Virol.	86	2787-2792	2005

著者氏名	論文タイトル名	発表誌名	刊名	ページ	出版年
Murata T, Hijikata M, Shimotohno K.	Enhancement of internal ribosome entry site-mediated translation and replication of hepatitis C virus by PD98059.	Virology	340	105-115	2005
Watashi K, Ishii N, Hijikata M, Inoue D, Murata T, Miyanari Y, Shimotohno K.	Cyclophilin B is a functional regulator of hepatitis C virus RNA polymerase.	Mol. Cell	19	111-122	2005
H. Dansako, K. Naka, M. Ikeda and N. Kato.	Hepatitis C virus proteins exhibit conflicting effects on the interferon system in human hepatocyte cells.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	336	458-468	2005
K. Li, Z. Chen, N. Kato, M. Gale, Jr and S. M. Lemon.	Distinct poly-I:C and virus-activated signaling pathways leading to interferon- $\beta$ production in hepatocytes.	J. Biol. Chem.	280	16739-16747	2005
K. Naka, M. Ikeda, K. Abe, H. Dansako and N. Kato.	Mizoribine inhibits hepatitis C virus RNA replication: effect of combination with interferon- $\alpha$ .	Biochem. Biophys. Res. Commun.	330	871-879	2005
M. Ikeda, K. Abe, H. Dansako, T. Nakamura, K. Naka and N. Kato.	Efficient replication of a full-length hepatitis C virus genome, strain O, in cell culture, and development of a luciferase reporter system.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	329	1350-1359	2005
K. Tamura, A. Oue, A. Tanaka, N. Shimizu, H. Takagi, N. Kato, A. Morikawa and H. Hoshino.	Efficient formation of vesicular stomatitis virus pseudotypes bearing the native forms of hepatitis C virus envelope proteins detected after sonication.	Microbes Infect.	7	29-40	2005
K. Abe, M. Ikeda, H. Dansako, K. Naka, K. Shimotohno and N. Kato	cDNA microarray analysis to compare HCV subgenomic replicon cells with their cured cells.	Virus Res.	107	73-81	2005
広石 和正、渡邊 豪紀、井廻 道夫	C型肝炎の発症機序とHCV持続感染	総合臨床	54	503-511	2005

著者氏名	論文タイトル名	発表誌名	刊名	ページ	出版年
Matsumoto, K., Yasugi, T., Oki, A., Fujii, T., Nagata, C., Sekiya, S., Hoshiai, H., Taketani, Y., Kanda, T., Kawana, T., and Yoshikawa, H.	IgG Antibodies to HPV 16, 52, 58 and 6 L1-Capsids and spontaneous regression of cervical intraepithelial neoplasia.	Cancer Lett.	231	309-313	2006
Kukimoto, I., Takeuchi, T., and Kanda, T.	CCAAT-Enhancer Binding Protein $\beta$ Binds to and Activates the P670 Promoter of Human Papillomavirus Type 16.	Virology.	346	98-107	2006
Takizawa, S., Nagasaka, K., Nakagawa, S., Yano, T., Nakagawa, K., Yasugi, T., Takeuchi, T., Kanda, T., Huibregtse, J.M., Akiyama, T., Taketani, Y.	Human scribble, a novel tumor suppressor identified as a target of high-risk HPV E6 for ubiquitin-mediated degradation, interacts with adenomatous polyposis coli	Genes Cells.	11	453-464	2006
Mori, S., Ozaki, S., Yasugi, T., Yoshikawa, H., Taketani, Y., Kanda, T.	Inhibitory cis-Element-Mediated Decay of Human Papillomavirus Type 16 L1-Transcript in Undifferentiated Cells.	Mol Cell Biochem.	288	47-57	2006
Murata T, Shimotohno K.	Ubiquitination and proteasome-dependent degradation of human eukaryotic translation initiation factor 4E.	J Biol Chem.	281	20788-20800	2006
Hamazaki H, Ujino S, Miyano-Kurosaki N, Shimotohno K, Takaku H.	Inhibition of hepatitis C virus RNA replication by short hairpin RNA synthesized by T7 RNA polymerase in hepatitis C virus subgenomic replicons.	Biochem Biophys Res Commun.	343	988-994	2006
Goto K, Watashi K, Murata T, Hishiki T, Hijikata M, Shimotohno K.	Evaluation of the anti-hepatitis C virus effects of cyclophilin inhibitors, cyclosporin A, and NIM811.	Biochem Biophys Res Commun.	343	879-884	2006
Shimakami T, Honda M, Kusakawa T, Murata T, Shimotohno K, Kaneko S, Murakami S.	Effect of hepatitis C virus (HCV) NS5B-nucleolin interaction on HCV replication with HCV subgenomic replicon.	J Virol.	80	3332-3340	2006
Tsumura A, Hayakawa T, Kumaki Y, Takebayashi S, Sakaue M, Matsuoka C, Shimotohno K, Ishikawa F, Li E, Ueda HR, Nakayama J, Okano M.	Maintenance of self-renewal ability of mouse embryonic stem cells in the absence of DNA methyltransferases Dnmt1, Dnmt3a and Dnmt3b.	Genes Cells.	11	805-814	2006

著者氏名	論文タイトル名	発表誌名	刊名	ページ	出版年
Ishii N, Watashi K, Hishiki T, Goto K, Inoue D, Hijikata M, Wakita T, Kato N, Shimotohno K.	Diverse effects of cyclosporine on hepatitis C virus strain replication.	J Virol.	80	4510-4520	2006
Naka K, Abe K, Takemoto K, Dansako H, Ikeda M, Shimotohno K, Kato N.	Epigenetic silencing of interferon-inducible genes is implicated in interferon resistance of hepatitis C virus replicon-harboring cells.	J Hepatol.	44	869-878	2006
Komohara Y, Yano H, Shichijo S, Shimotohno K, Itoh K, Yamada A.	High expression of APOBEC3G in patients infected with hepatitis C virus.	J Mol Histol.	37	327-332	2006
Hamazaki H, Takahashi H, Shimotohno K, Miyano-Kurosaki N, Takaku H.	Inhibition of hcv replication in HCV replicon by shRNAs.	Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.	25	801-805	2006
Nakai K, Okamoto T, Kimura-Someya T, Ishii K, Lim C-K, Tani H, Matsuo E, Abe T, Mori Y, Suzuki T, Miyamura T, Nunberg JH, Moriishi K, Matsuura Y.	Oligomerization of hepatitis C virus core protein is crucial for interaction with cytoplasmic domain of E1 envelope protein.	J Virol.	80	11265-11273	2006
Okamoto T, Nishimura Y, Ichimura T, Suzuki K, Miyamura T, Suzuki T, Moriishi K, Matsuura Y.	Hepatitis C virus RNA replication is regulated by FKBP8 and Hsp90.	EMBO J.	25	5015-5025	2006
Baek K-H, Park H-Y, Kang C-M, Kim S-J, Jeong S-J, Hong E-K, Park J-W, Sung Y-C, Suzuki T, Kim C-M, Lee C-W.	Overexpression of hepatitis C virus NS5A protein induces chromosome instability via mitotic cell cycle dysregulation.	J Mol Biol.	359	22-34	2006
Murakami K, Ishii K, Ishihara Y, Yoshizaki S, Tanaka K, Gotoh Y, Aizaki H, Kohara M, Yoshioka H, Mori Y, Manabe N, Shoji I, Sata T, Bartenschlager R, Matsuura Y, Miyamura T, Suzuki T.	Production of infectious hepatitis C virus particles in three-dimensional cultures of the cell line carrying the genome-length dicistronic viral RNA of genotype 1b.	Virology	351	381-392	2006
Sato S, Fukasawa M, Yamakawa Y, Natsume T, Suzuki T, Shoji I, Aizaki H, Miyamura T, Nishijima M.	Proteomic Profiling of Lipid Droplet Proteins in Hepatoma Cell Lines Expressing Hepatitis C Virus Core Protein.	J Biochem.	139	921-930	2006

著者氏名	論文タイトル名	発表誌名	刊名	ページ	出版年
Fukasawa M, Tanaka Y, Sato S, Ono Y, Nitahara-Kasahara Y, Suzuki T, Miyamura T, Hanada K, Nishijima M.	Enhancement of de novo fatty acid biosynthesis in hepatic cell line Huh7 expressing hepatitis C virus core protein.	Biol Pharm Bull.	29	1958-1961	2006
Masaki T, Matsuura T, Ohkawa K, Miyamura T, Okazaki I, Watanabe T, Suzuki T.	All-trans retinoic acid down-regulates human albumin gene expression through the induction of C/EBPbeta-LIP.	Biochem J.	397	345-353	2006
Shimoike T, Koyama C, Murakami K, Suzuki R, Matsuura Y, Miyamura T, Suzuki T.	Down-regulation of the internal ribosome entry site (IRES)-mediated translation of the hepatitis C virus: critical role of binding of the stem-loop IIIc domain of IRES and the viral core protein.	Virology.	345	434-445	2006
Saito M, Matsuura T, Masaki T, Maehashi H, Shimuzu K, Hataba Y, Iwahori T, Suzuki T, Braet F.	Reconstruction of liver organoid using a bioreactor.	World J Gastroenterol.	12	1881-1888	2006
Inoue M, Kanto T, Miyatake H, Itose I, Miyazaki M, Yakushijin T, Sakakibara M, Kuzushita N, Hiramatsu N, Takehara T, Kasahara A, Hayashi N.	Enhanced ability of peripheral invariant natural killer T cells to produce IL-13 in chronic hepatitis C virus infection.	J Hepatol.	45	190-196	2006
Kato H., Takeuchi O., Sato S., Yoneyama M., Yamamoto M., Matsui K., Uematsu S., Jung A., Kawai T., Ishii K. J., Yamaguchi O., Otsu K., Tsujimura T., Koh C.-S., Sousa C. R., Matsuura Y., Fujita T., Akira S.	Differential roles of MDA5 and RIG-I helicases in the recognition of RNA viruses.	Nature.	441	101-105	2006
Tajimi M, Ugajin T, Ota M, Hiroishi K, Nakamura I, Imawari M.	Immune responses of liver-infiltrating lymphocytes and peripheral blood mononuclear cells to hepatitis C virus core and NS3 antigens.	Hepatol Res.	35	250-255	2006
Ito K, Shiraki K, Funatsuki K, Ishiko H, Sugimoto K, Murata K, Nakano T, Imawari M.	Identification of novel hepatitis C virus-specific cytotoxic T lymphocyte epitope in NS3 region.	Hepatol Res.	36	294-300	2006
Yuasa K, Naganuma A, Sato K, Ikeda M, Kato N, Takagi H, Mori M.	Zinc is a negative regulator of hepatitis c virus RNA replication	Liver Int.	26	1111-1118	2006



著者氏名	論文タイトル名	発表誌名	刊名	ページ	出版年
Ikeda M, Abe K, Yamada M, Dansako H, Naka K, Kato N.	Different anti-HCV profiles of statins and their potential for combination therapy with interferon	Hepatology.	44	117-125	2006
Deng L, Nagano-Fujii M, Tanaka M, Nomura-Takigawa Y, Ikeda M, Kato N, Sada K, Hotta H.	The NS3 protein of hepatitis C virus associates with the tumour suppressor p53 and inhibits its function in an NS3 sequence-dependent manner.	J Gen Virol.	87	1703-1713	2006
Naka K, Dansako H, Kobayashi N, Ikeda M, Kato N.	Hepatitis C virus NS5B delays cell cycle progression by inducing interferon- via Toll-like receptor 3 signaling pathway without replicating viral genomes.	Virology.	346	348-362	2006
内田 茂治	献血者におけるHBV陽性率の動向とB型肝炎感染初期例のHBV遺伝子型頻度	病原微生物検出情報	27	223-224	2006
Kondo, K., Ishii, Y., Ochi, H., Matsumoto, T., Yoshikawa, H., Kanda, T.	Neutralization of HPV16, 18, 31, and 58 Pseudovirions with Antisera Induced by Immunizing Rabbits with Synthetic Peptides Representing Segments of the HPV16 Minor Capsid Protein L2	Virology.	358	266-272	2007
Kawana K, Quayle AJ, Ficarra M, Ibane JA, Shen L, Kawana Y, Greene S, Yang H, Yavagal S, Marrero L, Zhang YX, Pyles RB, Blumberg RS, Schust DJ	CD1d degradation in Chlamydia trachomatis-infected epithelial cells is a result of both cellular and chlamydial proteasomal activity.	J Biol Chem.	282	7368-7375	2007
Aly HH, Watashi K, Hijikata M, Kaneko H, Takada Y, Egawa H, Uemoto S, Shimotohno K.	Serum-derived hepatitis C virus infectivity in interferon regulatory factor-7-suppressed human primary hepatocytes.	J Hepatol.	46	26-36	2007
Zhang J, Yamada O, Yoshida H, Sakamoto T, Araki H, Shimotohno K.	Helper virus-independent trans-replication of hepatitis C virus-derived minigenome.	Biochem Biophys Res Commun.	352	170-176	2007
Shirakura M, Murakami K, Ichimura T, Suzuki R, Shimoji T, Fukuda K, Abe K, Sato S, Fukasawa M, Yamakawa Y, Nishijima M, Moriishi K, Matsuura Y, Wakita T, Suzuki T, Howley PM, Miyamura T, Shoji I.	E6AP ubiquitin ligase mediates ubiquitylation and degradation of hepatitis C virus core protein.	J Virol.	81	1174-1185	2007

著者氏名	論文タイトル名	発表誌名	刊名	ページ	出版年
Moriishi K., Mochizuki R., Moriya K., Miyamoto H., Mori Y., Abe T., Murata S., Tanaka K., Miyamura T., Suzuki T., Koike K., Matsuura Y.	Critical role of PA28gamma in hepatitis C virus-associated steatogenesis and hepatocarcinogenesis.	Proc Natl Acad Sci USA.	104	1661- 1666	2007
Miyamoto H, Moriishi K, Moriya K, Murata S, Tanaka K, Suzuki T, Miyamura T, Koike K, Matsuura Y.	Involvement of PA28gamma- dependent pathway in insulin resistance induced by hepatitis C virus core protein.	J Virol.	81	1727- 1735	2007
Jinushi M, Takehara T, Tatsumi T, Yamaguchi S, Sakamori R, Hiramatsu N, Kanto T, Ohkawa K, Hayashi N.	Natural killer cell and hepatic cell interaction via NKG2A leads to dendritic cell-mediated induction of CD4+ CD25+ T cells with PD-1- dependent regulatory activities.	Immunology	120	73-82	2007
Abe K, Nozaki A, Tamura K, Ikeda M, Naka K, Dansako H, Hoshino HO, Tanaka K, Kato N.	Tandem repeats of lactoferrin- derived anti-hepatitis C virus peptide enhance antiviral activity in cultured human hepatocytes.	Microbiol Immunol.	51	117-125	2007